

Aus der Haunerschen Kinderklinik der Universität
München
Direktor: Prof. Dr. K. Betke

Normalbereiche der renalen Ausscheidung von Cystathionin,
Methionin und Cystin unter Berücksichtigung ihrer Alters-
abhängigkeit

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

H. Seibold

aus

München

Jahr

1982

Aus der Haunerschen Kinderklinik der Universität
München

Direktor: Prof. Dr. K. Betke

Normalbereiche der renalen Ausscheidung von Cystathionin,
Methionin und Cystin unter Berücksichtigung ihrer Alters-
abhängigkeit

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

H. Seibold

aus

München

Jahr

1982

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr.W. Endres

Mitberichterstatter: Prof. Dr.K. Betke

Dekan: Prof. Dr.W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 23. März 1982



Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung
2. Probanden
 - 2.1 Frühgeborene
 - 2.2 Neugeborene und Säuglinge
 - 2.3 **Pränatal dystrophe** Neugeborene
 - 2.4 Kleinkinder
 - 2.5 Schulkinder
 - 2.6 Erwachsene
3. Methode
 - 3.1 Uringewinnung
 - 3.2 Säulenchromatographie der Urinaminosäuren
 - 3.3 Isolierung von Cystathionin
 - 3.4 Identifizierung von Cystathionin
 - 3.5 Kreatininbestimmung
 - 3.6 Statistik
4. Ergebnisse
 - 4.1 Cystathioninausscheidung
 - 4.1.1 Cystathioninausscheidung in Abhängigkeit vom Alter
 - 4.1.2 Cystathioninausscheidung bei Frühgeborenen
 - 4.1.3 Cystathioninausscheidung bei **dystrophen** Neugeborenen
 - 4.2 Methioninausscheidung in Abhängigkeit vom Alter
 - 4.3 Cystinausscheidung in Abhängigkeit vom Alter
 - 4.4 Korrelation der Ausscheidung von Methionin, Cystathionin und Cystin
 - 4.5 Kreatininkonzentration im Urin in Abhängigkeit vom Alter
5. Diskussion
 - 5.1 Cystathionin
 - 5.2 Methionin
 - 5.3 Cystin
 - 5.4 Korrelation zwischen Cystathionin, Methionin und Cystin
6. Anhang
 - 6.1 Probanden
 - 6.2 Individuelle Aminosäurenausscheidung
 - 6.3 Literaturverzeichnis



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554007_0105

1. Einleitung

Cystathionin ist eine Aminosäure, die unter Einwirkung der Cystathionin-Synthetase in der Leber aus Homocystein, dem Abbauprodukt des Methionins, entsteht. (Siehe Abb. 1)

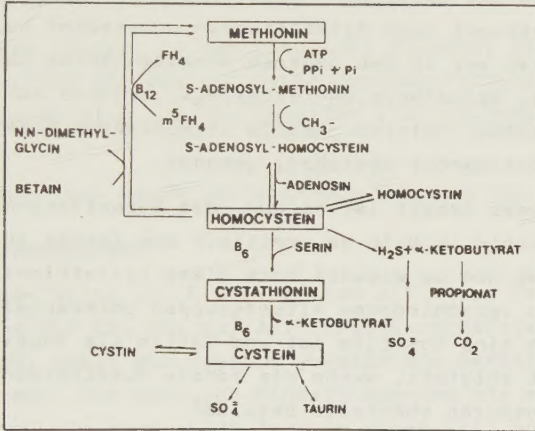


Abb. 1. Methioninabbau

Abgebaut wird Cystathionin ebenfalls in der Leber mit Hilfe der Cystathionase zu Cystin. Bisher gab es mehrere Untersuchungen über dieses Enzym Cystathionase, deren Ergebnis war, daß es bei Frühgeborenen und auch bei einigen Neugeborenen in den ersten ein bis zwei Lebenswochen noch nicht voll aktiv ist (7, 9, 14, 18, 19). Nach Sturman, Gaull und Räihä (19) beträgt jedoch auch die Aktivität der Cystathionin-Synthetase bei diesen Kindern nur ein Viertel bis ein Drittel der Aktivität beim Erwachsenen. Valman et al. (21) fanden bei Frühgeborenen, deren Nahrung einen hohen Proteingehalt hatte, stark erhöhte Cystathionin-Plasmaspiegel, während Cystathionin normalerweise im Plasma nur in sehr geringen Mengen zu finden ist. Auch sie schließen daraus auf eine noch verminderte Aktivität der Cystathionase bei Frühgeborenen.

Zu den gleichen Ergebnissen kamen andere Autoren (5, 6, 7, 15), die die renale Cystathioninausscheidung untersuchten und nach erhöhter Proteinzufuhr eine stark erhöhte Ausscheidung feststellten.

So ist die Überlegung naheliegend, daß die renale Cystathioninausscheidung bei Kindern altersabhängig sein müßte; jedoch gab es bisher keine Arbeit, die diese Ausscheidung getrennt nach Altersgruppen untersucht hätte; auch ansonsten war in den anderen Arbeiten meist kein verbindlicher Normalbereich festgelegt, sondern wurden von verschiedenen Autoren jeweils verschiedene Bereiche, die stark voneinander abwichen, genannt.

Das Ziel dieser Arbeit ist es nun, die Normalausscheidung von Cystathionin im Urin zu ermitteln und ferner zu untersuchen, ob und um wieviel sich diese Cystathioninausscheidung in verschiedenen Altersgruppen unterscheidet. Da Methionin eine Vorstufe ist und Cystin als nächster Abbauschritt entsteht, wurde die renale Ausscheidung dieser Aminosäuren ebenfalls bestimmt.

2. Probanden

Alle untersuchten Kinder waren Patienten der Haunerschen Kinderklinik, München, mit Ausnahme einiger Neugeborener aus der Zweiten Frauenklinik der Universität München. Bei der Auswahl wurde darauf geachtet, daß sie keine Lebererkrankungen, keine Malabsorptionserkrankungen, keine Tumoren und keine Nierenerkrankungen aufwiesen.

Genauere Angaben zu den einzelnen Kindern, ihren Erkrankungen, der Nahrung und deren Zusammensetzung sowie den Infusionen sind aus den Tabellen 1-10 im Anhang zu entnehmen.

Die Patienten kamen in folgenden Gruppen zur Untersuchung:

2.1 Frühgeborene

Es kamen Urine von Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von der 27. bis zur 37. Schwangerschaftswoche zur Untersuchung, wobei das Gewicht jeweils dem Gestationsalter entsprach. Von mehreren Kindern konnten wir sowohl am dritten Tag als auch am 10. Tag, in einem Fall nochmal im Alter von 1-4 Monaten, Urin erhalten.

Die Gründe, die zur stationären Aufnahme dieser Kinder führten, waren folgende:

Vorzeitiger Blasensprung, Rh-Inkompatibilität, Verdacht auf Amnioninfektionssyndrom, Ductus arteriosus apertus, Hydrocephalus, Zustand nach Anlage eines Anus *præternaturalis*, Larynxstenose und postpartale Asphyxie.

Die orale Nahrung bestand aus einer adaptierten Säuglingsmilch *. In den ersten Lebenstagen wurden die Frühgeborenen parenteral mit Glucose, Human-Albumin und Aminosäuren** ernährt.

* Aponti SM

** Aminoventos 10 %, Fa. Fresenius

2.2 Neugeborene und Säuglinge

Die Probanden dieser Altersgruppe bis zum Alter von vier Monaten kamen einenteils zur Klärung verschiedener Verdachtsdiagnosen, die nicht bestätigt wurden, zum anderen Teil wegen folgender Diagnosen zur stationären Aufnahme:

B0-Inkompatibilität, Mißbildungen, Infekte, Leistenhernie, Meningitis, Gelenkempyem, Sphärocytose, Hydrocephalus, Bradycardie und postpartale Asphyxie.

Die meisten Kinder standen kurz vor der Entlassung, als die Urine gesammelt wurden.

Die Nahrung bestand am dritten Tag vorwiegend aus einer adaptierten*, am 10. Tag und im Alter von 1-4 Monaten aus einer teiladaptierten** Säuglingsnahrung.

2.3 Pränatal dystrophe Neugeborene

Die Geburtsgewichte dieser Kinder lagen unter der 10. Perzentile. Sie erhielten neben einer adaptierten* Nahrung Infusionen von Glucose und Aminosäuren.

2.4 Kleinkinder

Die Kinder dieser Altersstufe (1-6 Jahre) hielten sich wegen folgender Erkrankungen in der Klinik auf:

Verhaltensstörungen, angeborene Mißbildungen, Osteomyelitis, Asthma bronchiale, Pneumonie, Appendizitis, Scabies.

Die Nahrung bestand aus einer ausgewogenen Krankenhauskost.

2.5 Schulkinder

Untersucht wurden Kinder im Alter von 7-14 Jahren. Sie litten an folgenden Krankheiten:

Anorexia nervosa, Asthma bronchiale, Hämophilie, Groß- und Minderwuchs, Osteomyelitis, Tonsillitis, Schädel-Hirn-Trauma.

* Aponti SM

** Aponti 1

Die Nahrung bestand wiederum aus einer ausgewogenen Krankenhauskost.

2.6 Erwachsene

Die Personen waren 22 bis 56 Jahre alt, waren nicht krank und nahmen normale Mischkost zu sich.

3. Methode

3.1 Uringewinnung

In den meisten Fällen wurde Urin über eine Periode von 24 Stunden über je 1 ml Toluol und Chloroform pro 100 ml Urin in Polyäthylenflaschen gesammelt und bis zur Analyse bei -20°C aufbewahrt. Bei einigen Neugeborenen und vor allem bei vielen Frühgeborenen war es nicht möglich, Urin genau über 24 Stunden zu erhalten; in diesen Fällen wurde für die Analyse Spontanurin - ebenfalls gesammelt über Toluol und Chloroform und bis zur Analyse tiefgefroren - verwendet.

3.2 Säulenchromatographie der Urinaminosäuren

Die säulenchromatographische Analyse der Urinaminosäuren wurde mit einem Aminosäuren-Autoanalysator (BC 200, Biocal Instruments, München) nach einer Modifikation der von Spackman et al. (17) zur Trennung von Aminosäuren physiologischer Flüssigkeiten angegebenen Methode durchgeführt: Zur besseren Trennung von Cystathionin und Methionin wurde als zweiter Puffer ein Natriumcitratpuffer, 0,2 n, benutzt, der in einem Bereich von pH 3,58 3,65 statt pH 4,25 variiert wurde.

3.3 Isolierung von Cystathionin

Etwa 100 ml Urin wurden an einem stark sauren Kationenaustauscher (Amberlite CG-120 I, H - Form, 2x15 cm) nach der Methode von Carsten (3) entsalzt: Nachdem der Urin das Harz passiert hatte, wurde das Harz mit 200 ml Wasser gewaschen. Die Elution der am Harz retinierten Aminosäuren erfolgte mit 200 ml 5 %iger Ammoniaklösung. Das Eluat wurde im Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt, in wenig 0,2 n Natriumcitratpuffer, pH 2,2, gelöst und für die präparative Säulenchromatographie verwendet. Die Ausmaße der mit Aminex Q-150 S (Bio-Rad Labs., Richmond, California, USA) gefüllten Präparativsäule betrugen

2x150 cm. Zur Trennung wurde Natriumcitratpuffer (0,2 n, pH 3,25 und pH 3,65) verwendet. Die Säulentemperatur betrug bis zur Elution von Cystin 36°C; danach wurde sie auf 53°C erhöht.

Das Eluat wurde fraktioniert gesammelt (pro Fraktion 3 ml). Die Fraktion, in der Cystathionin vermutet wurde, wurde nach der Methode von Carsten (3) entsalzt. Anschließend wurde ein Teil dieser Fraktion säulenchromatographisch nach der in Punkt 2. beschriebenen Methode analysiert.

3.4 Identifizierung von Cystathionin

Mit dem größeren Teil der Fraktion und einer chemisch reinen Cystathionin-Testsubstanz wurde die Desulfurierung mit dem Raney-Nickel-Katalysator nach der Methode von Ohmori et al. (12) durchgeführt. Mit dem Raney-Nickel-Katalysator läßt sich aus Thioäthern der Schwefel entfernen. Es werden dabei die an die S-Gruppe gebundenen Reste freigesetzt. Im Falle des Cystathionins sind es das Alanin und die α -Amino-n-buttersäure. Die nach der Desulfurierung aus der Cystathionin-Testsubstanz und der isolierten Fraktion erhaltenen schwefelfreien Spaltprodukte wurden säulenchromatographisch identifiziert und quantitativ bestimmt; es lagen äquimolare Mengen Alanin und α -Amino-n-buttersäure vor, womit bewiesen war, daß die isolierte Fraktion Cystathionin enthielt.

3.5 Kreatininbestimmung

Die Kreatininkonzentration in den Urinen wurde nach der Methode von Jaffé bestimmt.

3.6 Statistik

Den statistischen Berechnungen legte ich den U-Test von Wilcoxon, modifiziert von Mann und Whitney für den Vergleich zweier unabhängiger Stichproben zugrunde.

4. Ergebnisse

4.1 Cystathioninausscheidung

4.1.1 Cystathioninausscheidung in Abhängigkeit vom Alter

Betrachtet man die Cystathioninausscheidung in den einzelnen Gruppen bei Neugeborenen, Säuglingen, Kleinkindern, Schulkindern und Erwachsenen und bezieht man sie zunächst auf die Körperoberfläche, so ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen diesen Gruppen (Abb. 1). Bezogen auf die Kreatininausscheidung jedoch (Abb. 2), ist ein Anstieg der Mediane bei den Neugeborenen vom dritten Tag hin zum 10. Tag und ein weiterer Anstieg hin zu den Säuglingen im Alter von 1-4 Monaten zu vermerken; dieser ist jedoch nicht statistisch signifikant. Über Kleinkinder und Schulkinder zu den Erwachsenen hin ergibt sich ein deutlicher Abfall der Mediane, der zwischen Schulkindern und Erwachsenen mit $\alpha < 0,05$ statistisch signifikant ist. Die individuellen Werte der Ausscheidung von Cystathionin sind aus den Tabellen 11 bis 21 im Anhang zu ersehen.

Zusammenfassend ergibt sich bei diesen Gruppen (Neugeborene, Säuglinge, Kleinkinder, Schulkinder, Erwachsene) ein Bereich von 0-146 μmol Cystathionin/g Kreatinin mit einem Median bei 25 $\mu\text{mol/g}$ Kreatinin bzw. 0-21 nmol Cystathionin/min/1,73m² mit einem Median bei 7 nmol/min/1,73 m² (Abb. 3). Eine zusammenfassende Übersicht über die einzelnen Gruppen gibt Tabelle 1.1 (Seite 12), sowie Abb. 6, die einen Überblick über die Häufigkeit der einzelnen Werte darstellt und zeigt, daß keine Normalverteilung vorliegt. Beachtenswert ist hier jedoch die große Anzahl der Probanden, die kein Cystathionin ausscheiden (16-17 %).

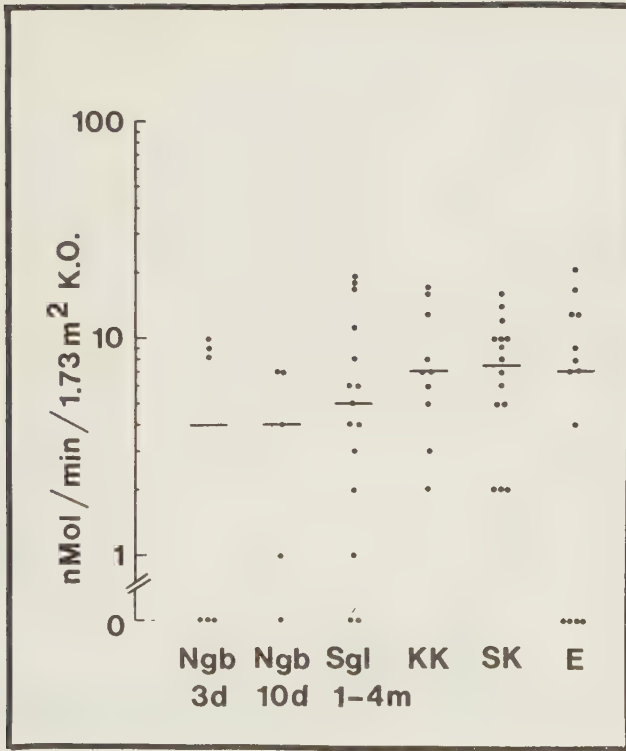


Abb. 1: Renale Cystathioninausscheidung in verschiedenen Altersgruppen bezogen auf die Körperoberfläche

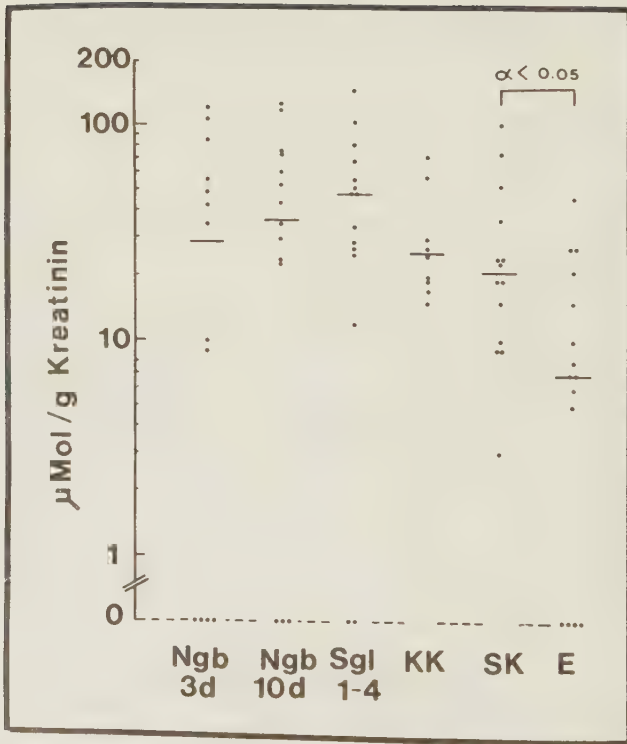


Abb. 2: Renale Cystathioninausscheidung in verschiedenen Altersgruppen bezogen auf die Kreatininkonzentration im Urin

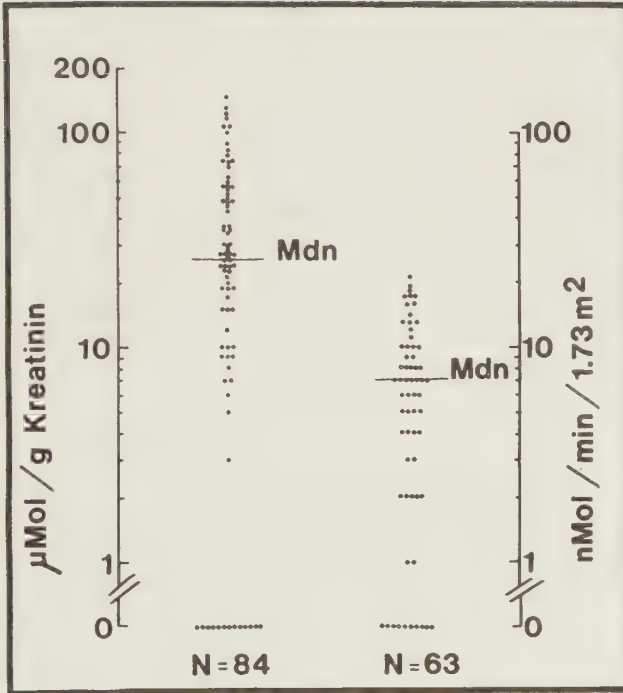


Abb. 3: Normale renale Cystathioninausscheidung, links bezogen auf die Kreatininkonzentration im Urin, rechts bezogen auf die Körperoberfläche

$\mu\text{mol Cystath/g Kreatinin}$			$\text{nmol Cystath/min/1,73 m}^2$		
Bereich	Median	n	Bereich	Median	n
Fgb 3.d	23	10			
Fgb 10.d	90	12	0-31	9	13
Fgb 1-4 Mon.	147	12			
Ngb 3.d	29	15			
Ngb 10.d	36	15			
Sgl 1-4 Mon.	48	15			
Dys 3.d	16	3	0-21	7	63
Dys 10.d	283	3			
KK	26	10			
SK	21	14			
EW	7	13			

Tab. 1.1

4.1.2 Cystathioninausscheidung bei Frühgeborenen

Der Bereich der renalen Cystathioninausscheidung bei Frühgeborenen erstreckt sich von 0-851 $\mu\text{mol/g}$ Kreatinin Median von 79 (Abb. 5) bzw. von 0-31 nmol/min/1,73 m mit einem Median von 9 (Tab. 11).

In Abb. 4 ist in der Gruppe der Frühgeborenen ein Anstieg der Cystathioninausscheidung vom dritten Tag zum 10. Tag bis hin zu den 1-4-monatigen Frühgeborenen zu sehen; diese Unterschiede sind jedoch statistisch nicht signifikant. Vergleicht man die verschiedenen Gruppen von Frühgeborenen mit den jeweils altersentsprechenden Gruppen der Neugeborenen bzw. Säuglinge, so finden sich auch hier keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Stellt man jedoch alle Frühgeborenen allen Neugeborenen und Säuglingen gegenüber (Abb. 5), so ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied von $p < 0,05$.

4.1.3. Cystathioninausscheidung bei pränatal dystrophen Neugeborenen

Die Werte der Cystathioninausscheidung der drei untersuchten dystrophen Kinder (s. Anhang, Tab. 14 und 15) lassen sich weder denen der Frühgeborenen noch denen der Neugeborenen eindeutig zuordnen. Auch lassen sich wegen der geringen Anzahl von Probanden keine statistisch gesicherten Aussagen darüber machen.

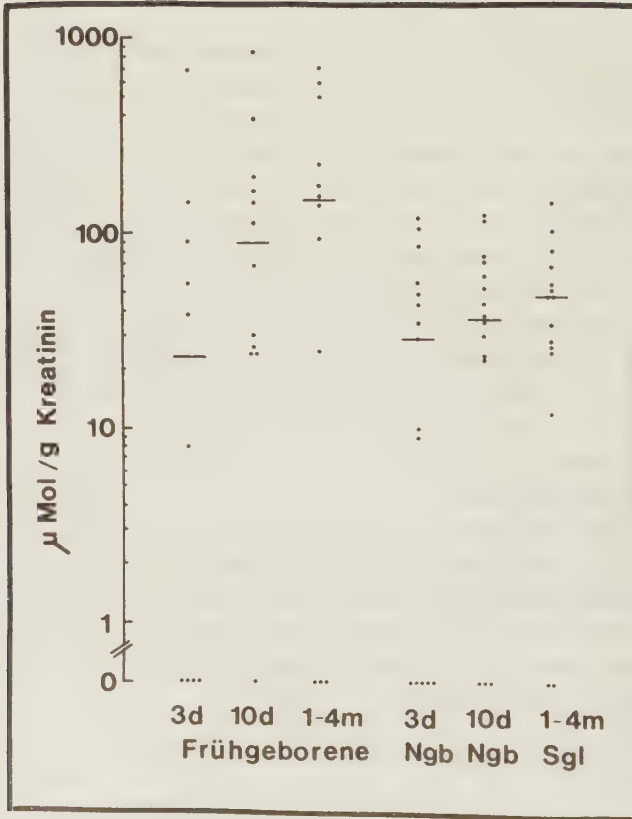


Abb. 4: Renale Cystathioninausscheidung von Frühgeborenen (links) und Neugeborenen bzw. Säuglingen (rechts) in verschiedenen Lebensaltern

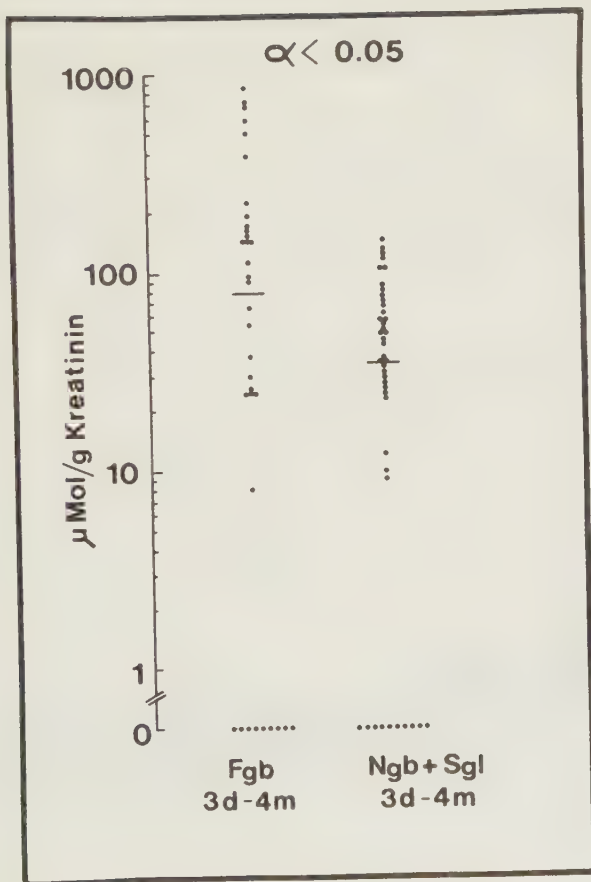


Abb. 5: Renale Cystathioninausscheidung bezogen auf die Kreatininkonzentration im Urin, links bei Frühgeborenen, rechts bei Neugeborenen und Säuglingen

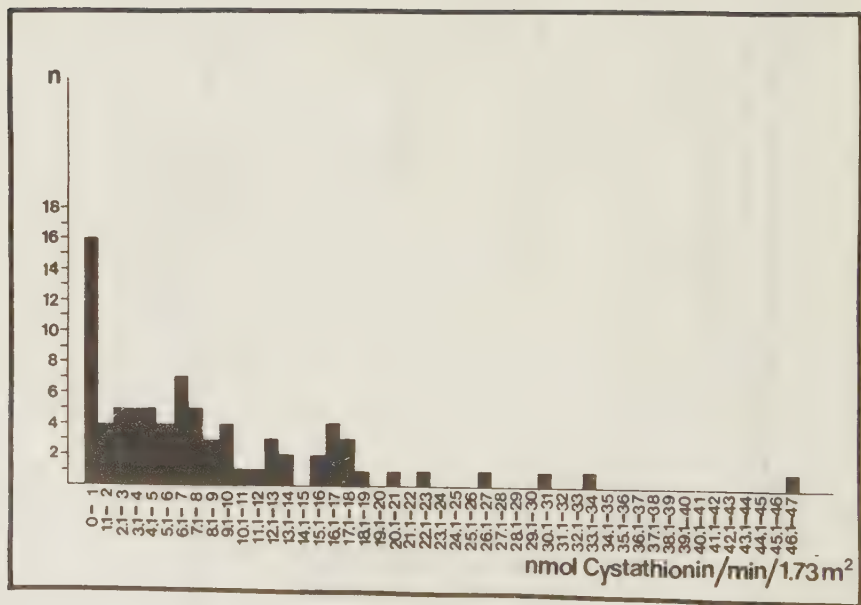


Abb. 6: Darstellung der Verteilung der Werte der normalen renalen Cystathioninausscheidung bezogen auf Körperoberfläche

4.2 Methioninausscheidung in Abhängigkeit vom Alter

Die Methioninausscheidung erstreckt sich über einen Bereich von $0-81 \text{ nmol/min/1,73 m}^2$ mit einem Median bei 11 bzw. über einen Bereich von $0-919 \text{ } \mu\text{mol/g Kreatinin}$ mit einem Median bei $59 \text{ } \mu\text{mol/g Kreatinin}$. Die Bereiche der einzelnen Altersgruppen sind jeweils Abb. 7 und 8 zu entnehmen.

In den einzelnen Altersgruppen ergibt sich zwischen den Frühgeborenen insgesamt und den Neugeborenen mit Säuglingen im Alter von 1-4 Monaten und derjenigen bei den Kleinkindern ein signifikanter Unterschied von $\alpha < 0,05$ (Abb. 7); dies trifft jedoch nicht auf die auf Kreatinin bezogenen Werte zu.

Sowohl bei den auf die Körperoberfläche als auch bei den auf die Kreatininkonzentration bezogenen Werten ergibt sich ein signifikanter Anstieg der Methioninausscheidung von den drei Tage alten Neugeborenen hin zu den 10 Tage alten Neugeborenen (Abb. 7 und 8); hierbei ist weiterhin die große Anzahl der Neugeborenen vom dritten Tag, die keine Methioninausscheidung aufweisen, auffällig (53 %). Bemerkenswert ist der signifikante Abfall der auf Kreatinin bezogenen Methioninausscheidung der Schulkinder hin zu den Erwachsenen.

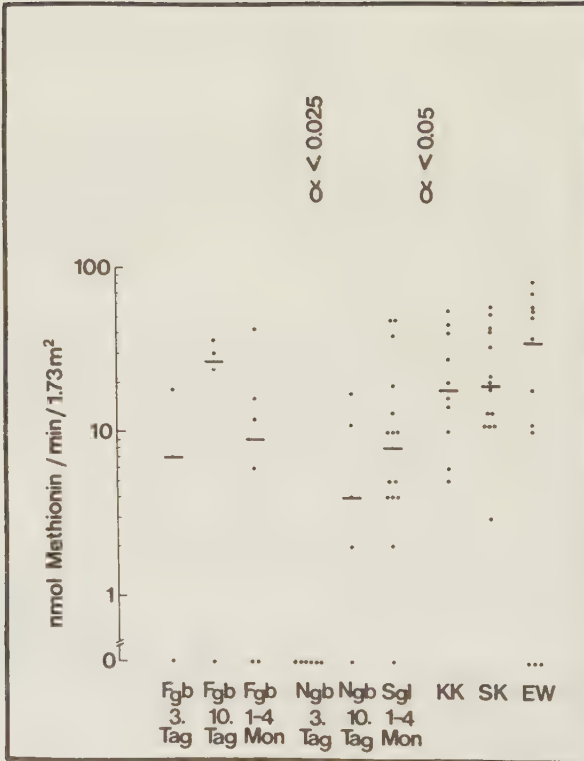


Abb. 7: Renale Methioninausscheidung in verschiedenen Altersgruppen bezogen auf die Körperoberfläche

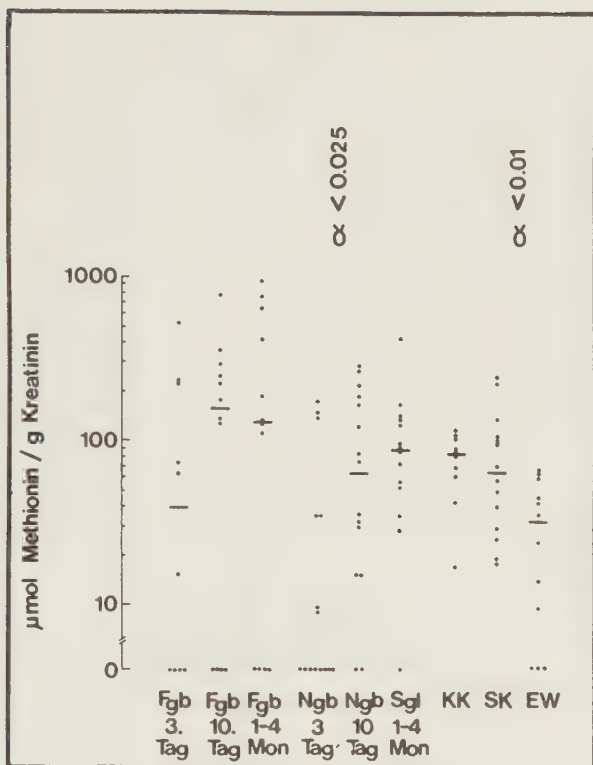


Abb. 8: Renale Methioninausscheidung in verschiedenen Altersgruppen bezogen auf die Kreatininkonzentration im Urin

4.3 Cystinausscheidung in Abhängigkeit vom Alter

Der Bereich der Cystinausscheidung erstreckt sich von 0-336 nmol/min/1,73 m², der Median liegt bei 32 nmol/min/1,73 m². Bezogen auf die Kreatininkonzentration reicht die Ausscheidung von 0-2684 µmol/g Kreatinin, der Median ist 111. Die unterschiedlichen Bereiche der einzelnen Altersgruppen sind Abb. 9 und 10 zu entnehmen. Danach ist die auf die Körperoberfläche bezogene Ausscheidung von Cystin bei den Probanden der verschiedenen Gruppen relativ einheitlich (Abb. 9); auch alle Frühgeborenen, verglichen mit allen Neugeborenen, unterscheiden sich nicht signifikant.

Die auf die Kreatininkonzentration bezogenen Cystinausscheidungen zeigen jedoch zum Teil erhebliche Unterschiede, vor allem zwischen derjenigen der Frühgeborenen am dritten Tag und derjenigen am 10. Tag, auch zwischen derjenigen der Neugeborenen am 10. Tag und derjenigen der Säuglinge von 1-4 Monaten, sowie zwischen derjenigen der Schulkinder und derjenigen der Erwachsenen (Abb. 10). Auffallend ist hierbei wiederum der große Anteil bei den Frühgeborenen am dritten Tag (90 %) und bei den Säuglingen im Alter von 1-4 Monaten (60 %), die keine nachweisbare Cystinausscheidung haben.

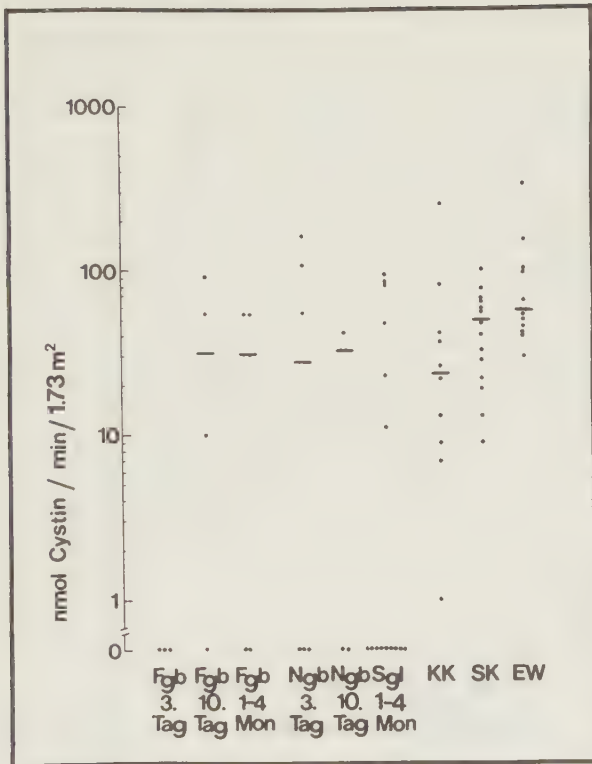


Abb. 9: Renale Cystinausscheidung in verschiedenen Altersgruppen bezogen auf die Körperoberfläche

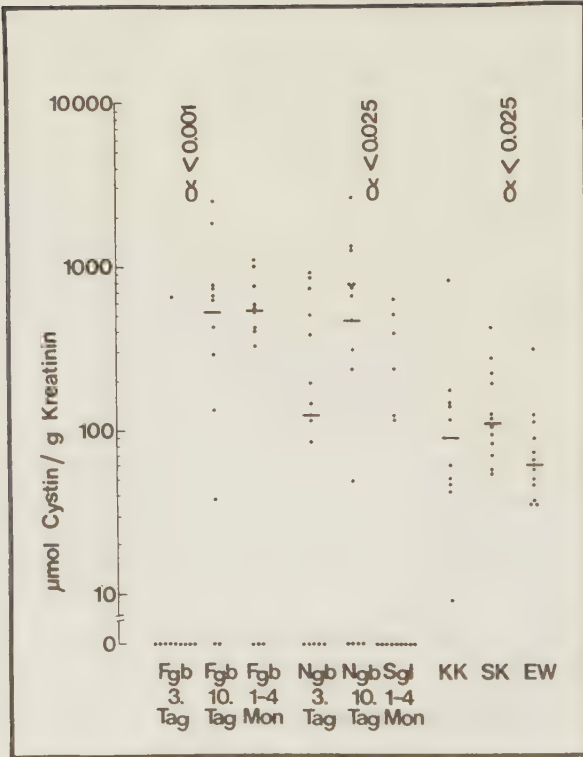


Abb. 10: Renale Cystinausscheidung in verschiedenen Altersstufen bezogen auf die Kreatininkonzentration im Urin

4.4 Korrelation der Ausscheidung von Methionin, Cystathionin und Cystin

Stellt man einen Vergleich an zwischen den drei untersuchten Aminosäuren, so wird deutlich, daß Cystathionin die niedrigsten Werte aufweist und sich über den kleinsten Bereich erstreckt (Abb. 11). Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Ausscheidung von Cystathionin und derjenigen von Cystin ($\alpha < 0,001$), sowie zwischen derjenigen von Methionin und Cystin ($\alpha < 0,025$). Kein statistisch signifikanter Unterschied ergibt sich zwischen Methionin und Cystathionin.

Wenn man nun noch jeweils die einzelnen Werte verfolgt und die jeweils zusammengehörigen Werte von Methionin, Cystathionin und Cystin in Beziehung zueinander setzt, so ergibt sich keine enge Korrelation zwischen diesen Werten (Vergleich Methionin-Cystathionin: $r = 0,57$; Vergleich Cystin-Cystathionin: $r = 0,33$).

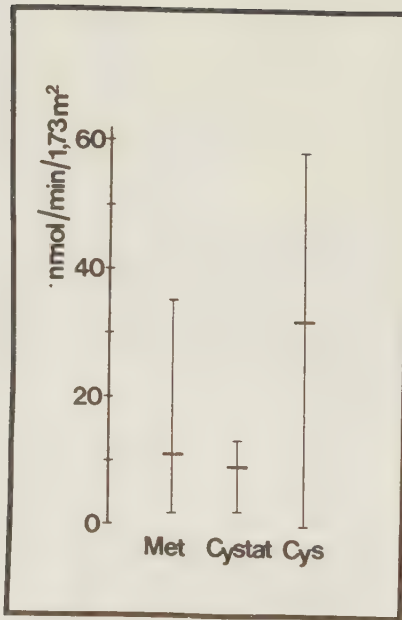


Abb. 11: Gegenüberstellung der Mediane und der interquartilen Bereiche (25.-75. Perzentile) der normalen Methionin-, Cystathionin- und Cystinausscheidung

4.5 Kreatininkonzentration im Urin in Abhängigkeit vom Alter

Beim Vergleich der Kreatininkonzentration im Urin (Abb. 12) ergibt sich ein leichter, statistisch nicht signifikanter Abfall von den drei Tage alten Neugeborenen zu den 10 Tage alten Neugeborenen, dann zu den Säuglingen bis hin zu den Erwachsenen ein starker Anstieg (statistisch signifikant zwischen Säuglingen von 1-4 Monaten und Kleinkindern mit $\alpha < 0,0001$ und zwischen Schulkindern und Erwachsenen mit $\alpha < 0,05$).

Die Kreatininkonzentration im Urin der Frühgeborenen unterscheidet sich nicht signifikant von derjenigen der Neugeborenen (Abb. 13).

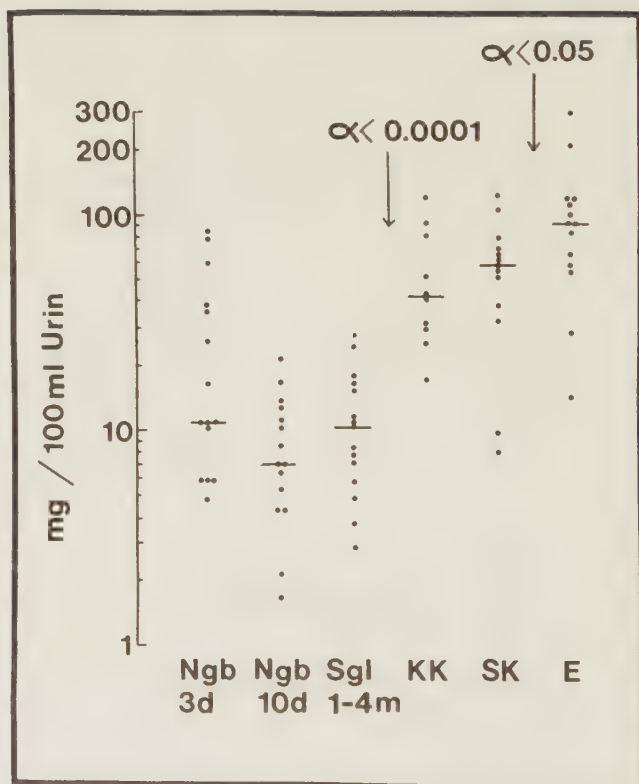


Abb. 12: Kreatininkonzentration im Urin in verschiedenen Lebensaltern

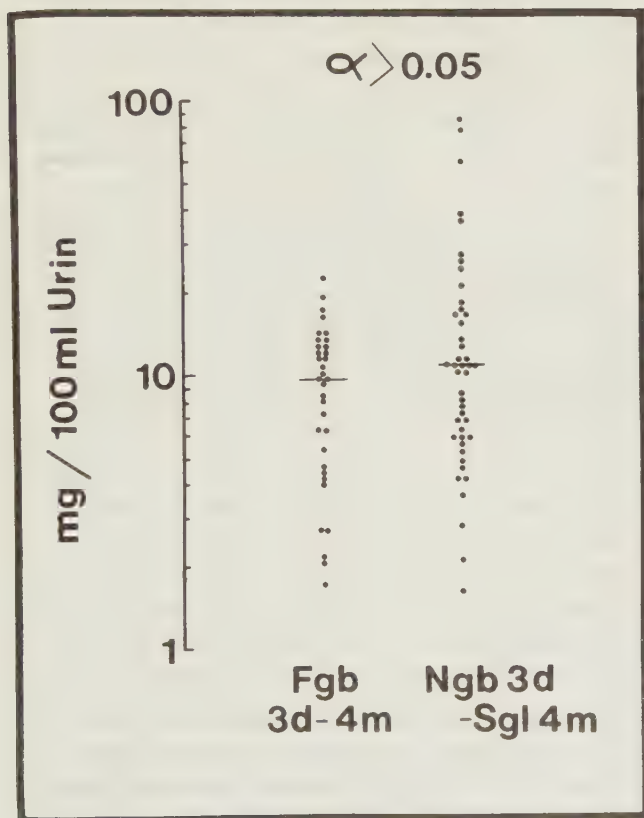


Abb. 13: Kreatininkonzentration im Urin (links) von Früh-
geborenen (3. Tag, 10. Tag, 1-4 Monate) und (rechts)
von Neugeborenen und Säuglingen (3. Tag, 10. Tag,
1-4 Monate)

5. Diskussion

5.1 Cystathionin

Nach der Untersuchung von Geiser und Efron (8) wird Cystathionin normalerweise im Urin nicht ausgeschieden, auch nach Tada et al. (20) ist es nicht im Urin zu finden. Dies trifft nach meiner Untersuchung nur für 16-17 % aller Fälle zu (siehe Abb. 3). Ansonsten behelf man sich bisher häufig mit Schätzwerten für die normale Cystathioninausscheidung, wenn es um die Unterscheidung der normalen Cystathioninausscheidung von derjenigen bei primären und sekundären Cystathioninurien ging. Sonehmen Lieberman et al. (10) als Höchstgrenze 360 μmol Cystathionin/g Kreatinin an, was etwas hoch erscheint im Vergleich zu dem von mir gefundenen Höchstwert von 146 μmol Cystathionin/g Kreatinin. Dagegen erscheinen 10 μmol /g Kreatinin, wie sie von Scott et al. (16) berichtet werden, zu niedrig.

Lines und Waisman (11) fanden bei normalen Kindern eine mittlere Cystathioninausscheidung von 26 μmol Cystathionin/g Kreatinin; dies stimmt recht gut mit dem von mir gefundenen Median von 25 μmol Cystathionin/g Kreatinin überein. Dagegen fanden Carver und Paska (4) mit einer mittleren Cystathioninausscheidung von 56 μmol /g Kreatinin bei 3-12-jährigen Kindern einen etwa doppelt so hohen Wert.

Bisher gab es also keine genaue Untersuchung über die normale Cystathioninausscheidung, schon garnicht eine genaue Aufschlüsselung der Ausscheidung in verschiedenen Altersgruppen. Es zeigte sich, daß die Cystathioninausscheidung gemessen im 24-Stunden-Urin und bezogen auf Zeit und Körperoberfläche sich in den verschiedenen Altersgruppen nicht unterscheidet (Abb. 1). Insgesamt erscheint dadurch die Annahme berechtigt, daß der Normalbereich für die Ausscheidung von Cystathionin von den Neugeborenen bis hin zu den Erwachsenen als einheitlich angenommen werden darf, nämlich zwischen 0 und 21 $\text{nmol}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$. In diesem Sinne kann man auch die Abb. 6 interpretieren: Man könnte sich vorstellen, daß die große Anzahl der Kinder, die kein

Cystathionin im Urin aufweisen, sich genau betrachtet im negativen Bereich noch weiter unterscheiden; das soll heißen, daß diese Kinder noch verschiedene Serumcystathioninwerte aufweisen, die jedoch die Nierenschwelle nicht erreichen. In diesem Falle ließe sich die Graphik spiegelbildlich ergänzen und ergäbe dann das Bild einer Gausschen Normalverteilung um den Wert von 7 nmol Cystathionin/min/1,73 m² (Abb. 14).

24-Stunden-Urine sind von Frühgeborenen und jungen Säuglingen nur schwer zu erhalten, da es bei ihnen leicht zu Hautreizungen kommt, vor allem bei Mädchen. In diesen Fällen wird es also nicht möglich sein, die Cystathioninausscheidung auf Zeit und Körperoberfläche zu beziehen. Als Bezugsgröße für die im Spontanurin gemessene Cystathioninkonzentration wird in diesen Fällen die jeweilige Kreatininkonzentration verwendet. Nun beobachteten bereits Applegarth und Ross (1), daß die Kreatininausscheidung mit zunehmendem Alter schneller zunimmt als die Ausscheidung anderer Metaboliten. Auch die von mir gemessenen Kreatininkonzentrationen im Urin nehmen bis hin zum Erwachsenenalter stark zu (Abb. 12). Die auf die Kreatininkonzentration bezogene Cystathioninkonzentration (Abb. 2) fällt zu den Erwachsenen hin ab.

So wird klar, daß der Abfall der auf Kreatinin bezogenen Cystathioninkonzentration durch eine vermehrte Ausscheidung von Kreatinin mit zunehmendem Alter bedingt ist. Deshalb erscheint es mir ratsam, in all den Fällen, in denen kein 24-Stunden-Urin zu erhalten ist und die Cystathioninausscheidung auf Kreatinin bezogen ausgedrückt wird, beim Vergleich der Werte die jeweilige Altersgruppe zu berücksichtigen und die gemessenen Werte mit den Normalwerten der entsprechenden Altersgruppe zu vergleichen.

Was die Frühgeborenen betrifft, so entspricht bei ihnen die Kreatininkonzentration derjenigen der Neugeborenen (Abb. 13). Trotzdem ist ihre Cystathioninausscheidung signifikant höher als die der Neugeborenen (Abb. 5); es

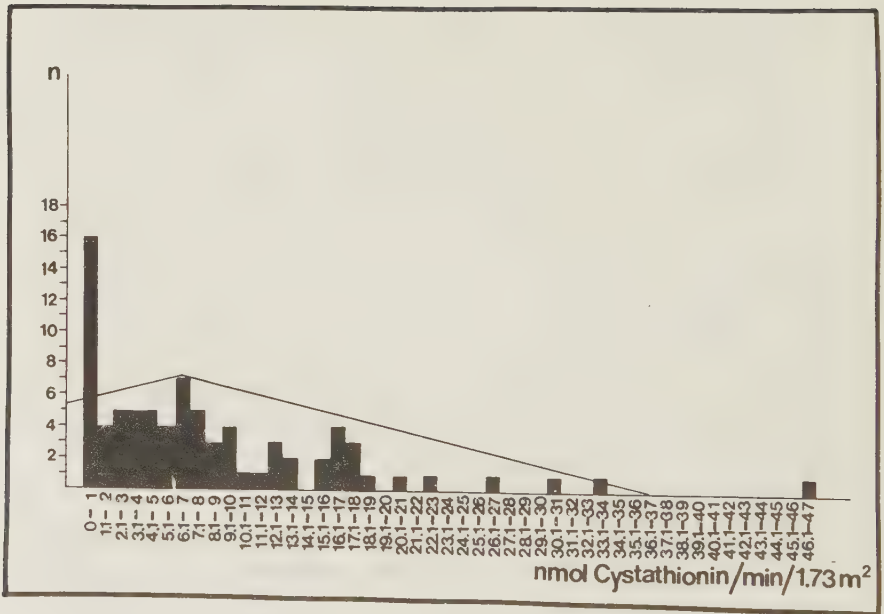


Abb. 14 : Darstellung der normalen Verteilung der renalen Cystathioninausscheidung um den Wert 7 nmol/min/1,73m²

handelt sich damit bei den Frühgeborenen um eine wirklich höhere Cystathioninausscheidung als bei den Neugeborenen und Säuglingen.

Ähnlich könnte es sich bei den Dystrophen verhalten, nachdem die Cystathioninausscheidung der drei von vier untersuchten Kinder höher als die entsprechenden Werte der Neugeborenen lagen. Diese Beobachtung läßt sich jedoch aufgrund der geringen Anzahl nicht statistisch sichern.

5.2 Methionin

Brodehl und Gellissen (2) fanden bei Kindern bis zu einem Jahr eine mittlere Methioninausscheidung von $0,009 \mu\text{mol}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$, die recht genau mit derjenigen von $0,010 \mu\text{mol}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ übereinstimmt, die sich bei den von mir untersuchten Neugeborenen und Säuglingen ergibt. Dagegen ist der von ihnen gefundene mittlere Wert von $0,010 \mu\text{mol}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ für Kinder älter als ein Jahr weit niedriger als der von mir ermittelte Wert von $0,024$ bei Kleinkindern und Schulkindern.

Bezogen auf Kreatinin ließen sich in der bisherigen Literatur keine Vergleichswerte finden.

Was die Ausscheidung von Methionin in den unterschiedlichsten Altersgruppen betrifft, so ist der signifikante Abfall der auf Kreatinin bezogenen Werte von den Schulkindern hin zu den Erwachsenen, der nicht auftritt, wenn die Werte auf die Körperoberfläche bezogen sind, erklärbar durch die signifikant höhere Kreatininausscheidung der Erwachsenen (Abb. 12). Umgekehrt ist der Anstieg der auf Kreatinin bezogenen Ausscheidung zwischen den Säuglingen von 1-4 Monaten und derjenigen der Kleinkinder nicht signifikant, hingegen ist er signifikant, wenn die Werte auf die Körperoberfläche bezogen werden. Dieser Anstieg erscheint tatsächlich einer vermehrten Ausscheidung zu entsprechen, die bei der auf Kreatinin bezogenen Dimension durch den Anstieg der Kreatininkonzentration wegdividiert wird.

5.3 Cystin

Im Vergleich zu der von Brodehl und Gellissen (2) gefundenen mittleren Cystinausscheidung von $0,089 \mu\text{mol}/\text{min}/1,74 \text{ m}^2$ bei Kindern bis zu einem Jahr ist die mittlere Ausscheidung der von mir untersuchten Neugeborenen und Säuglinge mit $0,023 \mu\text{mol}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ sehr niedrig. Auch bei den Kindern die älter als ein Jahr sind, beschreiben Brodehl und Gellissen mit $0,068 \mu\text{mol}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ einen weit höheren Wert als ich bei den Kleinkindern und Schulkindern mit $0,047$ fand. Auf Kreatinin bezogen geben Parvy et al. (13) einen Bereich für die Cystinausscheidung bei 0-6 Monate alten Säuglingen von $127-901 \mu\text{mol}/\text{g}$ Kreatinin an, was sehr niedrig ist im Vergleich zu dem von mir gefundenen Bereich von $0-2684 \mu\text{mol}/\text{g}$ Kreatinin.

Ebenfalls geben diese Autoren einen relativ niedrigen Bereich für Kleinkinder von 1-7 Jahren an, nämlich $106-492 \mu\text{mol}/\text{g}$ Kreatinin, im Gegensatz zu dem von mir gefundenen $6-821 \mu\text{mol}/\text{g}$ Kreatinin. Dies gilt weniger für Schulkinder von 7-13 Jahren, bei denen sich laut Parvy et al. der Bereich der Cystinausscheidung von $84-348 \mu\text{mol}/\text{g}$ Kreatinin erstreckt, und die von mir gefundenen Werte in ähnlicher Höhe zwischen 54 und $413 \mu\text{mol}/\text{g}$ Kreatinin liegen.

Beim Vergleich zwischen den Altersgruppen stellte sich die Cystinausscheidung, bezogen auf die Körperoberfläche als relativ einheitlich in allen Altersgruppen dar. Bezogen auf Kreatinin lassen sich die großen Schwankungen lediglich zwischen den Schulkindern und den Erwachsenen durch das entgegengesetzte Verhalten der Kreatininkonzentration erklären. Der Unterschied bei den Frühgeborenen könnte durch eine unterschiedliche Aktivität der Cystathionase bedingt sein (7, 19), für den hohen Prozentsatz des Nichtauffindens von Cystin im Urin von Säuglingen im Alter von 1-4 Monaten gibt es jedoch keine plausible Erklärung.

5.4 Korrelation zwischen Methionin, Cystathionin und Cystin

Lieberman und Shaw (10) untersuchten bereits neben Cystathionin auch Methionin und stellten fest, daß bei drei Kindern, die an Galactosämie erkrankt waren, kein unmittelbarer Zusammenhang zwischen der Ausscheidung dieser beiden Aminosäuren besteht.

Zu diesem Ergebnis kamen auch Przyrembel und Bremer (15) was die Methionin und Cystathioninausscheidung bei Frühgeborenen betrifft. Dieses bestätigt sich auch bei den von mir untersuchten Kindern, sowohl was Methionin und Cystathionin betrifft, als auch, daß kein Zusammenhang zwischen Cystathionin und Cystin zu finden war. Beim Vergleich der absoluten Bereiche der drei Aminosäuren weist Cystathionin als Zwischenprodukt den kleinsten Bereich auf. Für Methionin wäre in diesem Zusammenhang noch die Plasmapwerte von Interesse, da es wahrscheinlich in der Niere zu einem gewissen Teil rückresorbiert wird; deshalb dürfte der Vergleich der absoluten Ausscheidung mit der Cystathioninausscheidung nicht sehr aussagekräftig sein. Anders verhält es sich mit Cystin, dessen im Vergleich mit Cystathionin sehr hohe Ausscheidung einen tatsächlichen Vergleich der beiden Aminosäuren zuläßt.

6. Anhang

6.1 Probanden

Tabelle 1. Frühgeborene, dritter Tag

Kind	Diagnose	Nahrung	Infusionen
1. M. B.	Rh-Inkompatibilität	Aponti SM	Glucose-Kochsalzlösung Humanalbumin 10 %
2. Y. H.	o. K. *	Aponti SM	Glucose-Ringerlösung Humanalbumin 10 %
3. B. C.	o. K.	Aponti SM	Glucose, Humanalbumin 10 %, 50 ml Frischblut
4. A. D.	o. K.	Aponti SM	Glucose-Kochsalzlösung
5. B. E.	o. K.	Aponti SM	Glucose, Humanalbumin 10 %
6. H. E.	o. K.	Aponti SM	Glucose-Kochsalzlösung
7. F. C.	o. K.	Aponti SM	Glucose, Aminovenös Päd. 10 %
8. M. A.	o. K.	Aponti SM	Glucose
9. E. F.		Aponti SM	Glucose, Aminovenös Päd. 10 %
10. A. H.	Frühgeburt nach vor- zeitiger Plazentalösung, intrauterine Asphyxie	-	Glucose, Aminovenös Päd. 10 %

* o. K. = ohne Komplikationen

Tabelle 2. Frühgeborene 10. Tag

Kind	Diagnose	Nahrung	Infusionen
Kind 1-8 siehe Tab. 1			
9. G. M.	o. K.	Aponti SM	-
10. W. S.	o. K.	Aponti SM	Glucose, Aminovenös Päd. 10 %
11. G. T.	o. K.	Aponti SM	Glucose-Kochsalzlösung Humanalbumin 10 %
12. K. M.	o. K.	Aponti SM	Glucose-Kochsalzlösung Humanalbumin 10 %

Tabelle 3. Frühgeborene 1-4 Monate

Kind	Diagnose	Nahrung	Infusionen
Kind 1 siehe Tab. 1			
2.B.C.	o.K.	Aponti SM	-
3.K.C.		Aponti SM	-
4.L.I.	Verdacht auf Amnioninfektiosyndrom, postpartale Asphyxie	Aponti 1	-
5.H.S.	o.K.	Aponti SM	-
6.S.S.	Zustand nach Herniotomie	Aponti-AS-Diät	Glucose, Aminovenös päd. 10%
7.S.N.	Ductus arteriosus apertus, Zustand nach Sepsis	Aponti SM	-
8.S.A.	Analtresie, Zustand nach Anlage eines Anus präter, Larynxstenose	Aponti SM	-
9.H.E.	Verdacht auf Amnioninfektionssyndrom, erweiterte Ventrikel	Aponti SM	-
10.L.M.	Hydrocephalus, Zustand nach Einpflanzung eines Spitz-Holter-Ventils	Aponti SM	-
11.S.B.	Hydrocephalus, Zustand nach OP einer Hydrocele	Aletemil	-
12.K.S.	Postpartale Asphyxie, Zustand nach maschineller Beatmung, Krampfanfälle	Aponti SM	-

Tabelle 4. Dystrophe Kinder dritter und 10. Tag

Kind	Diagnose	Nahrung	Infusionen
1. B. A.	o. K.	Aponti SM	Glucose, Aminovenös Päd. 10 %
2. R. A.	Drilling	Aponti SM	Glucose, Aminovenös Päd. 10 %
3. R. B.	Drilling	Aponti SM	Glucose, Aminovenös Päd. 10 %

Tabelle 5. Neugeborene, dritter Tag

Kinder	Diagnose	Nahrung	Infusionen
1.H.F.	Bradykardie, Apnoen	Aponti SM	Glucose, Kochsalzlösung
2.W.K.	gesundes Kind einer lues-positiven Mutter	Aponti SM	Glucose (Penicillin)
3.L.A.	BO-Inkompatibilität	Hippon 1	Glucose, Humanalbumin 10%
4.M.D.	Verdacht auf Amnioninfektions-syndrom, Bradykardie, Cyanose	Aponti SM	Kochsalzlösung
5.M.B.	Multiple Hämangiome	Aponti SM	-
6.S.B.	Fieber, leichte Cyanose	Aponti SM	Glucose
7.O.W.	Mikrognathie, defekter Schluckreflex	Aponti SM	-
8.B.S.	o.K.	Aponti SM	-
9.V.B.	o.K.	Aponti SM	-
10.C.C.	o.K.	Aponti SM	-
11.F.M.	Gaumenspalte	Aponti SM	-
12.R.W.	o.K.	Aponti SM	-
13.L.H.	o.K.	Aponti SM	-
14.E.D.	o.K.	Aponti SM	-
15.M.R.	o.K.	Aponti SM	-

Tabelle 6. Neugeborene 10. Tag

Kind	Diagnose	Nahrung	Infusionen
Kind 1-5 siehe Tab. 5			
6.U.H.	Lippenspalte	Aponti 1	-
7.S.B.	Fieber (nicht mehr zum Zeitpunkt der Urinsammlung)	Aponti 1	-
8.Ü.B.	Ventrikel-Septum-Defekt	Hippon 1	-
9.F.M.	o.K.	Aponti 1	-
10.R.K.	o.K.	Aponti 1	-
11.Ñ.M.	o.K.	Aponti 1	-
12.F.M.	Gaumenspalte	Aponti 1	-
13.A.K.	o.K.	Aponti 1	-
14.M.U.	o.K.	Aponti 1	-
15.G.N.	o.K.	Aponti 1	-

Tabelle 7. Säuglinge, 1-4 Monate

Kind	Diagnose	Nahrung	Infusionen
1.V.R.	Zustand nach OP einer Leistenhernie	Aletemil	-
2.Z.M.	Atelektase des rechten Oberlappens	Aletemil	-
3.P.C.	Zustand nach OP einer Pylorusstenose	Aletemil	-
4.H.E.	Fallot'sche Tetralogie, Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte	Hippon 1	-
5.M.J.	Zustand nach Infekt der oberen Luftwege	Hippon 1	-
6.T.B.	Sphärocytose, Zustand nach Sepsis	Aponti 1	-
7.B.M.	Schiefhals	Aponti 1	-
8.B.R.	Hydrocele testis	Hippon 1	-
9.E.J.	Gelenkempyem	Hippon 1	-
10.W.B.	Dysmelie, Verdacht auf M.Down, Verdacht auf M. Hirschsprung	Aponti-Heilnahrung	-
11.I.M.	Zustand nach Meningitis	Tee, Gemüse, Aponti 1	-
12.L.C.	Hydrocephalus, ausgedehnte subdurale Ergüsse	Aptamil Gemüsebrei	-
13.R.T.	Zustand nach eitriger, bakterieller Meningitis	Milumil	-
14.K.C.	Zur Beobachtung wegen Verdacht auf Mißhandlung	Aponti 1, Gemüse	-

Tabelle 8. Kleinkinder, 1-6 Jahre

Kind	Diagnose
1.H.C.	Verhaltensstörungen
2.Z.J.	Sprachstörungen, Verdacht auf zentrale Schädigung bei Entwicklungsverzögerung
3.G.A.	Zustand nach Mitralklappenersatz
4.H.B.	Osteomyelitis
5.G.U.	Asthma bronchiale
6.H.Ch.	Pneumonie
7.S.K.	Zustand nach Schädelfraktur
8.P.P.	Verdacht auf Appendizitis
9.P.C.	Asthma bronchiale
10.C.C.	Scabies

Tabelle 9. Schulkinder, 6-18 Jahre

Kind	Diagnose
1.G.C.	Asthma bronchiale
2.S.C.	Anorexia nervosa
3.F.U.	Hämophilie A
4.S.H.	Hochwuchs
5.K.A.	Hämophilie A
6.R.S.	Osteomyelitis
7.S.K.	Anorexia nervosa
8.D.L.	Hämophilie A
9.H.K.	Minderwuchs
10.B.D.	Asthma bronchiale
11.M.M.	Tonsillitis
12.S.I.	von-Willebrand-Jürgens-Syndrom
13.S.S.	Ataxie unbekannter Genese
14.L.M.	Schädel-Hirn-Trauma

Tabelle 10. Proteinanteil der verwendeten Nahrungen

1. Adaptierte Säuglingsnahrung

Name	Proteingehalt (g/100 ml)	Verhältnis Casein:Globulin (Rel.%)
Aponti SM	1,7	40 : 60
Aponti A	1,7	40 : 60
Hippon A	1,7	40 : 60

2. Teiladaptierte Säuglingsnahrung

Name	Proteingehalt (g/100 ml)	Verhältnis Casein:Globulin (Rel.%)
Aponti 1	1,9	85 : 15
Hippon 1	1,9	79 : 21
Aptamil	1,9	55 : 38
Milumil	2,0	85 : 15
Aletemil	2,0	

3. Sonderdiäten

Name	Proteingehalt (g/100 ml)
Aponti- Heilnahrung	2,6

6.2 Individuelle Aminosäureausscheidung

Tabelle 11. Ausscheidung von Cystin (Cys), Cystathionin (Ct) und Methionin (Met) sowie die Konzentration von Kreatinin (Kr) im Urin von Frühgeborenen am dritten Lebenstag:

Kind	Geburtsgewicht (g)	Gestationsalter (Wochen)	Cys ($\mu\text{mol}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$)	Ct ($\mu\text{mol}/\text{g Kr}$)	Met (g/dl)	Kr (g/dl)
1.M.B.	1500	31	-	-	-	10,1
2.Y.H.	2900	37	-	0,014	0,018	14,4
3.B.C.	2150	33	-	-	8	63
4.A.D.	2490	36	-	166	38	15
5.B.E.	2040	34	-	-	90	225
6.H.E.	1900	37	-	-	142	520
7.F.Ch.	1540	30	-	0,023	0,007	2,1
8.M.A.	2600	35	-	-	694	231
9.E.F.	2220	37	-	-	-	9,7
10.A.H.	980	27	-	-	-	12,7
						4,2

Tabelle 12. Renale Ausscheidung von Cystin, Cystathionin, Methionin und Konzentration von Kreatinin im Urin von Frühgeborenen am 10. Lebenstag

Kind	Geburtsgewicht (g)	Gestationsalter (Wochen)	Cys ($\mu\text{mol}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$)	Ct	Met ($\mu\text{mol}/\text{g Kr}$)	Cys	Ct ($\mu\text{mol}/\text{g Kr}$)	Met	Kr (g/dl)
1.M.B.	1500	31				627	198	369	11,6
2.Y.H.	2920	37	0,092	0,003	0,030	752	24	248	12,5
3.B.C.	2600	33				665	30	174	13,2
4.A.D.	2490	36				426	145	290	10,3
5.B.E.	2040	34				2441	851	777	2,7
6.H.E.	1900	37				1869	111	222	5,4
7.F.Ch.	1540	30				134	164	-	9,7
8.M.A.	2600	35				-	-	-	16,2
9.G.M.	2280	36	0,054	0,005	0,024	292	26	129	11,6
10.W.S.	1810	37	-	0,004	-	-	24	-	12,5
11.G.T.	1500	31				787	388	-	9,5
12.K.M.	200	32	0,010	0,018	0,036	38	68	137	19,0

Tabelle 13. Renale Ausscheidung von Cystin, Cystathionin, Methionin und Konzentration von Kreatinin im Urin von Frühgeborenen im Alter von 1-4 Monaten

Kind	Geburtsgewicht (g)	Gestationsalter (Wochen)	Cys ($\mu\text{mol}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$)	Ct	Met ($\mu\text{mol}/\text{g Kr}$)	Cys	Ct	Met	Kr (g/dl)
1.M.B.	1500	31	-	-	-	775	225	-	8,0
2.B.Ch.	1960	34	-	-	-	-	-	-	6,3
3.K.Ch.	1920	35	0,054	0,018	-	422	141	-	7,1
4.L.T.	1570	31	0,031	0,031	0,006	592	592	111	2,7
5.H.Ş.	1700	32	-	-	-	-	175	-	14,3
6.S.S.	960	28	-	-	-	418	153	188	22,3
7.S.N.	1070	29	-	-	-	1050	712	408	17,1
8.S.A.	2000	32	-	-	-	525	-	919	4,6
9.H.E.	1680	31	-	-	-	583	-	642	1,7
10.L.M.	1240	29	0,031	0,009	0,012	334	95	127	6,3
11.S.B.	2330	37	-	0,003	0,016	-	25	135	8,1
12.K.St.	2170	35	0,054	0,027	0,041	1000	500	750	4,0

Tabelle 14. Dystrophe, dritter Tag:

Kind	Geburtsgewicht (g)	Gestationsalter (Wochen)	Cys ($\mu\text{mol}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$)	Ct	Met ($\mu\text{mol}/\text{g Kr}$)	Cys ($\mu\text{mol}/\text{g Kr}$)	Ct	Met	Kr (g/dl)
1.B.A.	1910	38	0,005	0,003	-	31	16	-	12,7
2.R.A.	1610	38	-	0,017	-	-	256	-	5,1
3.R.B.	1760	38	0,808	-	0,108	2068	-	1108	4,1

Tabelle 15. zehnter Tag:

Kind	Geburtsgewicht (g)	Gestationsalter (Wochen)	Cys ($\mu\text{mol}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$)	Ct	Met ($\mu\text{mol}/\text{g Kr}$)	Cys ($\mu\text{mol}/\text{g Kr}$)	Ct	Met	Kr (g/dl)
1.B.A.	1910	38	0,199	0,034	0,028	1633	283	229	7,4
2.R.A.	1610	38	-	-	-	-	-	-	7,1
3.R.B.	1760	38	0,023	0,047	-	150	310	-	10,7

Tabelle 16. Neugeborene, dritter Tag:

Kind	Cys ($\mu\text{mol}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$)	Ct	Met	Cys ($\mu\text{mol}/\text{g Kr}$)	Ct	Met	Kr (g/dl)
1.H.F.	-	-	-	-	-	-	16,2
2.W.K.				85	120	171	5,8
3.L.A.	-	0,010	-	-	105	-	10,5
4.M.D.	-	-	-	-	-	-	10,5
5.M.B.				198	35	5	37,4
6.S.B.				-	-	-	5,8
7.O.W.	0,163	0,008	-	917	43	-	25,7
8.B.S.				-	-	-	5,8
9.V.B.				149	9	8	85,4
10.C.C.	0,109	-	-	855	-	-	4,7
11.F.M.	0,055	0,009	-	504	86	-	10,5
12.R.W.				113	56	35	60,0
13.L.H.				721	29	136	10,3
14.E.O.				381	49	39	36,8
15.M.R.				124	10	149	78,4

Tabelle 17. Neugeborene, zehnter Tag:

Kind	Cys ($\mu\text{mol}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$)	Ct	Met	Cys ($\mu\text{mol}/\text{g Kr}$)	Ct	Met	Kr (g/dl)
1.H.F.	-	-	-	-	-	-	10,2
2.W.K.	.			-	61	123	1,6
3.L.A.	0,033	0,007	0,002	49	53	15	13,2
4.M.S.	-	0,001	0,017	-	24	283	4,2
5.M.W.				233	44	15	6,9
6.U.H.	0,042	0,007	0,011	661	118	165	4,2
7.S.B.				1272	23	31	13,0
8.Ö.B.				792	36	63	11,1
9.F.M.				472	-	265	21,2
10.R.K.				-	-	-	2,1
11.N.M.				780	30	30	16,9
12.F.M.	0,033	0,004	0,004	307	35	35	8,5
13.A.K.				799	73	73	6,9
14.M.U.				2684	76	189	5,3
15.G.N.				1339	126	220	6,3

Tabelle 18. Säuglinge, 1-4 Monate:

Kind	Cys ($\mu\text{mol}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$)	Ct	Met	Cys ($\mu\text{mol}/\text{g Kr}$)	Ct	Met	Kr (g/dl)
1.V.R.	0,095	0,006	0,002	503	34	56	17,7
2.Z.M.	0,086	0,004	0,004	636	28	28	10,5
3.P.Ch.	0,023	0,003	0,010	390	56	167	7,2
4.H.F.	-	-	-	-	-	-	10,7
5.M.J.	-	0,002	0,005	-	27	72	11,0
6.T.B.	-	0,011	0,010	-	146	125	4,8
7.B.M.	0,048	0,019	0,038	121	48	97	24,8
8.B.R.	0,084	0,017	0,048	238	48	137	16,7
9.E.J.	0,011	-	0,005	117	-	52	7,7
10.W.B.	-	0,001	0,010	-	12	86	8,1
11.T.M.	-	0,008	0,004	-	69	36	5,7
12.L.C.	-	0,004	0,013	-	25	90	27,7
13.R.T.	-	0,005	0,019	-	104	418	2,9
14.K.Ch.	-	0,018	0,048	-	51	135	15,6
15.W.A.	-	0,006	0,004	-	82	55	3,6

Tabelle 19. Kleinkinder, 1-6 Jahre:

Kinder	Cys ($\mu\text{mol}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$)	Ct	Met	Cys ($\mu\text{mol}/\text{g Kr}$)	Ct	Met	Kr (g/dl)
1.H.Ch.	0,251	0,005	0,005	821	17	17	17,3
2.Z.J.	0,026	0,007	0,020	117	30	90	29,9
3.G.A.	0,007	0,003	0,016	46	20	105	30,5
4.H.B.	0,009	0,016	0,014	42	71	61	40,6
5.G.U.	0,001	0,013	0,010	6	58	42	51,9
6.H.Ch.	0,037	0,006	0,028	149	26	116	42,2
7.S.K.	0,042	0,017	0,055	61	25	81	81,2
8.P.P.	0,082	0,007	0,040	173	15	85	121,5
9.P.Ch.	0,022	0,008	0,045	51	19	104	93,9
10.C.C.	0,013	0,002	0,006	146	27	69	26,0

Tabelle 20. Schulkinder, 6-14 Jahre:

Kinder	Cys ($\mu\text{mol}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$)	Ct	Met	Cys ($\mu\text{mol}/\text{g Kr}$)	Ct	Met	Kr (g/dl)
1.G.Ch.	0,029	0,005	0,058	54	9	109	53,2
2.S.C.	0,019	0,012	0,011	83	52	49	38,6
3.F.U.	0,047	0,010	0,041	110	23	96	57,3
4.S.H.	0,009	0,002	0,020	110	24	244	8,2
5.K.A.	0,057	0,002	0,011	113	3	19	58,5
6.R.S.	0,033	0,005	0,033	70	10	70	70,2
7.S.K.	0,041	0,006	0,013	58	9	18	107,6
8.D.L.	0,059	0,007	0,042	192	24	137	32,7
9.H.K.	0,057	0,010	0,052	108	19	98	77,8
10.B.D.	0,066	0,010	0,022	121	19	40	122,8
11.M.M.	0,100	0,016	0,013	222	36	29	64,3
12.S.I.	0,013	0,002	0,003	93	15	25	52,6
13.S.S.	0,079	0,014	0,011	413	73	58	62,0
14.L.M.	0,022	0,008	0,018	272	100	221	9,9

Tabelle 21. Erwachsene, 22-56 Jahre:

Name	Cys ($\mu\text{mol}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$)	Ct	Met	Cys ($\mu\text{mol}/\text{q Kr}$)	Ct	Met	Kr (q/dl)
1.D.G.	0,046	0,008	-	58	27	-	29,3
2.S.H.	0,030	0,009	-	89	27	-	14,6
3.W.B.	0,058	0,017	0,070	51	15	62	66,5
4.M.K.	0,040	0,007	0,050	36	7	45	91,4
5.A.R.	0,066	0,021	0,018	62	46	41	103,2
6.S.J.	0,336	0,013	0,056	313	8	35	211,4
7.F.U.	0,050	-	-	47	-	-	91,9
8.R.Ch.	0,055	-	0,010	74	-	14	58,4
9.B.O.	0,102	0,004	0,055	124	5	66	55,7
10.St.H.	0,098	-	0,035	66	-	24	123,2
11.M.L.	0,041	0,007	0,037	36	6	32	112,4
12.E.W.	0,151	0,013	0,081	112	10	60	82,7
13.S.J.	0,057	-	0,011	37	-	7	120,2

6.3 Literaturverzeichnis

1. Applegarth, D.A. und Ross, P.M.: The unsuitability of creatinine excretion as a basis for assessing the excretion of other metabolites by infants and children. Clin. Chim. Acta 64, 83 (1975)
2. Brodehl, J. and Gellissen, K.: Endogenous renal transport of free amino acids in infancy and childhood. Pediatrics 42, 395 (1968)
3. Carsten, M.E.: A procedure for the ion exchange chromatography of the amino acids of urine. J. Amer. Chem. Soc. 74, 5954 (1952)
4. Carver, M.J. und Paska, R.: Ion-exchange chromatography of urinary amino acids. Clin. Chim. Acta 6, 721 (1961)
5. Gaull, G.E., Rassin, D.K. R  ih  , N.C.R. und Heinonen, K.: Milk protein quality and quantity in low-birth-weight infants. J.Pediat. 90, 348 (1977)
6. Gaull, G.E., Rassin, D.K. und R  ih  , N.C.R.: Protein intake of premature infants: A reply. J.Pediat. 90, 507 (1977)
7. Gaull, G.E., Sturman, J.A., R  ih  , N.C.R.: Development of mammalian sulfur metabolism: Absence of cystathionase in human fetal tissues. Pediat. Res. 6, 538 (1972)
8. Geiser, C.F. und Efron, M.L.: Cystathioninuria in patients with neuroblastoma or ganglioblastoma. Cancer 22, 856 (1968)
9. Heinonen, K. und R  ih  , N.C.R.: Induction of cystathionase in human liver. Biochem. J. 144, 607 (1974)
10. Lieberman, E., Shaw, K.N.F. und Donnell, G.N.: Cystathioninuria in galactosemia and certain types of liver disease. Pediatrics 40, 828 (1967)
11. Lines, D.R. und Waisman, H.A.: Urinary amino acid excretion in phenylketonuric, hyperphenylalaninemic and normal patients J.Pediatrics 78, 474 (1971)

12. Ohmori, S., Shimomura, T., Azumi, T. und Mizuhara, S.: S-(β -carboxy-n-propyl)-L-cystein and S-(β -carboxyethyl)-L-cysteine in urine. *Biochem.Z.* 343, 9 (1969)
13. Parvy, Ph., Huang, Y. und Kamoun, P.: Age related reference values for urinary free amino acids: A simple method of evaluation. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 17, 205-210 (1979)
14. Pascal, T.A., Gillam, B.M. und Gaull, G.E.: Cystathionase Immunochemical evidence for absence from human fetal liver. *Pediat.Res.* 6, 773 (1972)
15. Przyrembel, H. und Bremer, H.J.: Cystathioninuria in premature infants. *Clin. Chim. Acta* 41, 95 (1972)
16. Scott, C.R., Dassell, S.W., Clark, S.H., Chiang-Teng, C., Swedberg, K.R.: Cystathioninemia, a benign genetic condition. *J.Pediat.* 76, 571 (1976)
17. Spackman, D.H., Stein, W.H. und Moore, S.: Automatic recording apparatus for use in the chromatography of amino acids. *Anal.Chem.* 30, 1190 (1958)
18. Sturman, J.A., Gaull, G.E., Niemann, W.H.: Cystathionine synthesis and degradation in brain, liver and kidney of developing monkey. *J.Neurochemistry* 26, 457 (1976)
19. Sturman, J.A., Gaull, G. und R  ih  , N.C.R.: Absence of cystathionase in human fetal liver: is cystine essential. *Science* 169, 74 (1970)
20. Tada, K., Yoshida, T., Yokoyama, Y., Sato, T., Nakagawa, H. und Arawaka, T.: Cystathioninuria not associated with vitamin B₆ dependency: A probably new type of cystathioninuria. *Tohoku J. Exp. Med.* 95, 235 (1968)
21. Valman, H.B., Brown, R.J.K., Palmer, T., Oberholzer, V.G. und Levin, B.: Protein intake and plasma amino-acids of infants of low birth weight. *British Medical J.* 4, 789 (1971)
22. Voute, P.A.Jr. und Wadman, S.K.: Cystathioninuria in hepatoblastoma. *Clin. Chim. Acta* 22, 373 (1968)

Zusammenfassung:

Seibold, Heidi:

Normalbereiche der renalen Ausscheidung von Cystathionin, Methionin und Cystin unter Berücksichtigung ihrer Altersabhängigkeit

Von Cystathionin, einer Aminosäure aus dem Methioninabbau, war bisher noch kein Normalbereich der renalen Ausscheidung festgelegt. Da nach anderen Untersuchungen die Cystathionase, das für den Abbau des Cystathionins entscheidende Enzym, bei Neugeborenen und jungen Säuglingen noch nicht ausgereift ist, wurden die untersuchten Kinder in verschiedene Altersgruppen - Frühgeborene 3. Tag, 10. Tag und 1-4 Monate, Neugeborene 3. Tag, 10. Tag, 1-4 Monate, Kleinkinder 1-6 Jahre, Schulkinder 6-14 Jahre und Erwachsene - eingeteilt und jeweils 24-Stunden-Urine bzw. wo diese nicht zu erhalten waren, Spontanurine untersucht. Neben Cystathionin wurden jeweils Methionin, die unmittelbare Vorstufe, und Cystin, das nächste Abbauprodukt, bestimmt. Die Analyse erfolgte säulenchromatographisch, danach wurde Cystathionin weiter isoliert und zur Identifizierung in Alanin und α -Amino-n-buttersäure gespalten. Als Bezug für Cystathionin in Spontanurinen wurde die Kreatininkonzentration im Urin gewählt.

Es zeigte sich, daß die Cystathioninkonzentration, wenn man sie auf die Körperoberfläche und Zeit beziehen konnte, relativ einheitlich war von den Neugeborenen bis hin zu den Erwachsenen, nämlich $0-21 \text{ nmol/min/1,73 m}^2$, während die Ausscheidung bei den Frühgeborenen mit einem Bereich von $0-31 \text{ nmol/min/1,73 m}^2$ höher lag. Mußte man jedoch, da kein 24-Stunden-Urin zu erhalten war, die Cystathioninausscheidung auf die jeweilige Kreatininkonzentration beziehen, so ergaben sich Unterschiede zwischen einigen Altersgruppen, die sich auf eine unterschiedliche Kreatininausscheidung zurückführen ließen. Daraus folgt nun, daß, falls man die Ausscheidung auf Kreatinin beziehen will, man die erhaltenen Werte jeweils mit den Normalwerten der entsprechenden Altersgruppe vergleichen muß.

Was die Ausscheidung der anderen beiden Aminosäuren - Methionin und Cystin - betrifft, so ließ sich kein Zusammenhang mit der Ausscheidung von Cystathionin nachweisen.

Lebenslauf

- 18.10.1951 als zweite Tochter des Kaufmännischen Angestellten Josef Seibold und der Hausfrau Käthe Seibold in Rain/Lech geboren
- 1956 - 1965 Besuch der Volksschule in Burgheim/Oberbayern
- 1965 - 1972 Besuch des Humanistischen Gymnasiums in Donauwörth/Schwaben
- WS 1972/1973 Studium der Biologie an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn
- SS 1973 - SS 1979 Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München
- Dezember 1979 Approbation als Arzt
- Feb.1980 - Juni1981 Assistenzärztin im Institut für Anaesthesiologie am Klinikum Steglitz, FU Berlin

